

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Juli 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/061469 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 277/10**,
277/06, C07C 319/06, 323/58, C12P 13/12, C07M 7/00 //
(C12P 13/12, C12R 1:23, 1:33)

**GMBH & CO KG [AT/AT]; St.Peter-Strasse 25, A-4021
Linz (AT).**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2004/012919**

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. November 2004 (15.11.2004)

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **KOTTHAUS, Martina** [DE/AT]; Hanriederstrasse 22, A-4020 Linz (AT).
MAYRHOFER, Herbert [AT/AT]; Freistädterstrasse 62,
A-4209 Engerwitzdorf (AT). **ROGL, Christian** [AT/AT];
Niederschöfing 3, A-4502 St.Marien (AT). **KRICH, Sylvia** [AT/AT]; Raiffeisenweg 24/5, A-4203 Altenberger
bei Linz (AT). **SIMETZBERGER, Michael** [AT/AT];
Mooslanderweg 8, A-4030 Linz (AT).

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
A 1968/2003 9. Dezember 2003 (09.12.2003) **AT**

(74) **Anwalt: LINDINGER, Ingrid; DSM Fine Chemicals**
Austria Nfg GmbH & Co KG, St-Peter-Strasse 25, A-4021
Linz (AT).

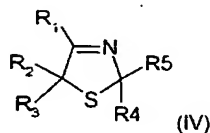
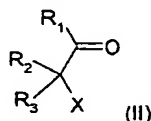
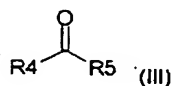
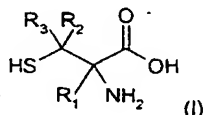
(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): **DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG**

(81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,**

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **METHOD FOR PRODUCING CHIRAL MERCAPTO AMINO ACIDS**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHIRALEN MERCAPTOAMINOSÄUREN**



(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing chiral mercapto amino acids of formula (I) wherein R₁, R₂ and R₃ can represent hydrogen, C₆-C₁₂ aryl, C₁-C₆-alkyl-C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-aryl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₁₈-alkyl or C₂-C₁₈-alkenyl, R₂ and R₃ forming a saturated or unsaturated ring. According to said method, a) an oxo compound of formula (II), wherein X represents a leaving group, is reacted in the presence of ammonia or ammonium hydroxide and a sulfide, optionally under phase transfer catalysis or addition of a solubiliser, with a ketone or an aldehyde of formula (III) wherein R₄ and R₅ can represent a C₁-C₁₂ alkyl radical or a C₆-C₂₀ aryl radical or one of the two radicals H, or R₄ and R₅ together form a C₄-C₇ ring, to form the compound of formula (IV), that b) reacts with HCN to form the corresponding nitrile, whereupon c) the crystallised nitrile is converted, by selective hydrolysis by means of a mineral acid, into the corresponding amide of formula (VI), and d) is then converted into the corresponding chiral amide of formula (VI*) by means of an L amidase or a chiral dissociating acid, whereupon by reaction with an acid, the desired chiral mercapto amino acid of formula (I) is obtained, or e) first the reaction with an acid is carried out, and then the conversion into the chiral mercapto amino acid takes place.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/061469 A1



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren der Formel (I) in der R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₆-Alkyl-C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-Aryl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₁₈-Alkyl oder C₂-C₁₈-Alkenyl bedeuten können, wobei R₂ und R₃ einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, bei welchem a) eine Oxoverbindung der Formel (II) in der X eine Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid gegebenenfalls unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsvermittlers mit einem Keton oder Aldehyd der Formel (III) in der R₄ und R₅ einen C₁-C₁₂-Alkylrest oder einen C₆-C₂₀-Arylrest oder einer der beiden Reste H bedeuten können oder R₄ und R₅ gemeinsam einen C₄-C₇-Ring bilden zu der Verbindung der Formel (IV) umgesetzt wird, die b) mit HCN zum korrespondierenden Nitril reagiert, worauf c) das auskristallisierte Nitril durch selektive Hydrolyse mittels einer Mineralsäure in das korrespondierende Amid der Formel überführt wird und d) anschließen mittels einer L-Amidase oder einer chiralen Spaltsäure in das entsprechende chirale Amid der Formel (VI*) überführt wird, worauf durch Umsetzung mit einer Säure die gewünschte chirale Mercaptoaminosäure der Formel (I) erhalten wird oder e) zuerst die Umsetzung mit der Säure erfolgt und dann die Überführung in die chirale Mercaptoaminosäure erfolgt.